FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

N° 951

DIPLOME D'UNIVERSITE

PAR

Michael Manoutcher M OTAMED

né le 17 Juin 1927 à TEHERAN (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES HYPOGLYCEMIANTS DE SYNTHESE A ACTION ANTIDIABETIQUE MODE D'ACTION ET RESULTATS

Président : Mr. GILBERT-DREYFUS, Professeur.

1960

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITE

PAR

Michael Manoutcher MOTAMED
né le 17 Juin 1927 à TEHERAN (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES HYPOGLYCEMIANTS DE SYNTHESE A ACTION ANTIDIABETIQUE MODE D'ACTION ET RESULTATS

Président : Mr. GILBERT-DREYFUS, Professeur.

162

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof^r à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof^r à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Cancinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (C.) agr. par. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions emises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A la Mémoire de mon Père

le Docteur H. MOTAMED

Membre de l'International College of Surgeons

A ma Mère

Auxquels je dois tout

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Qui a bien voulu accepter la présidence de notre Jury,

En témoignage de notre très respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé WOLFROMM

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il a bien voulu nous réserver, et pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de la rédaction de ce travail.

A mes Maitres des Hôpitaux de Paris

I - INTRODUCTION

Le choix du sujet de notre thèse n'est le fait ni du hasard, ni des circonstances ; il nous a été dicté aussi bien par nos Maîtres des deux côtés de l'Atlantique, que par le moment même où nous avons été amené à entreprendre la rédaction de ce travail.

En effet, une orientation nouvelle est apparue, depuis quelques années, dans le traitement du diabète sucré, orientation non point soudaine, mais progressivement amenée par une succession de recherches tant chimiques que physiologiques. Depuis 1922 et la découverte de l'insuline par BANTING et BEST, si l'on disposait enfin des moyens d'assurer au diabétique la survie dans des conditions acceptables, ce n'était encore qu'un traitement substitutif pur et simple, avec ses servitudes et ses risques, que nous offrait l'insulinothérapie. Et l'on comprend qu'avec une meilleure connaissance de la physiopathologie du diabète, on ait tenté d'agir plus directement sur la fonction pancréatique.

Des essais expérimentaux, puis cliniques, ont, ces dernières années, prouvé que le diabète pouvait être équilibré par d'autres moyens que l'hormonothérapie de substitution. Quelques années : cinq ou six si l'on remonte aux premiers sulfamides hypoglycémiants, deux ans seulement si l'on se tourne vers les diguanides. Le traitement a donc tout l'attrait de la nouveauté, mais assez de recul pour offrir un certain nombre d'expériences cliniques autorisant un premier bilan. C'est pourquoi nous avons pensé qu'une telle étude venait bien à son heure.

Par ailleurs, elle était faite pour nous tenter, et cela parce que les nouveaux traitements du diabète sucré représentent sinon une collabo-

ration réelle, du moins la somme, l'aboutissement de travaux anglo-saxons et français qui, s'ajoutant les uns aux autres, s'inspirant les uns des autres, réalisant une bénéfique "courte échelle" qui devrait bien, pour le bonheur de l'humanité, se produire dans tous les autres domaines ....

En effet, on sait depuis longtemps en France que les sulfamides utilisés dans un but bactériostatique ont parfois une action hypoglycémiante qui a pu, à l'extrême, déclencher des accidents plus ou moins graves, toujours gênants. Biologistes, diabétologues, chimistes, ont alors conjugué leurs efforts pour obtenir un produit hypoglycémiant mais non plus bactériostatique, susceptible d'être utilisé dans le traitement du diabète sucré, avec l'avantage essentiel d'une administration par voie buccale et de prises espacées : ce qui libérait le diabétique de la servitude des injections, à vrai dire déjà allégée par les préparations d'insuline-retard.

Or, nous-mêmes, avec nos études médicales menées conjointement aux Etats-Unis et en France, où nous venons demander la consécration de notre thèse inaugurale, nous avons suivi de très près ces acquisitions parallèles dans le domaine des hypoglycémiants antidiabétiques. Nous pensons donc qu'une telle question pouvait nous offrir un sujet d'élection par la synthèse qu'elle réalise sur le plan international, ce qui était bien fait pour nous séduire.

o
o o

Notre intention n'est pas de faire un choix parmi les diverses préparations hypoglycémiantes actuellement expérimentées ou même systématiquement employées dans le traitement du diabète sucré ; chacune d'elle possède ses avantages et ses inconvénients, mais, surtout, ses indications propres à chaque cas particulier. Mais devant la multiplication des formules, il est temps de faire de l'ordre, d'établir une classification et de tenter un premier bilan.

Actuellement, les divers hypoglycémiants utilisés dans le diabète peuvent être classés en deux groupes chimiques, au mécanisme d'action par conséquent différent, bien qu'aboutissant au même effet de stabilisation glycémique : l'ancien groupe des sulfamides, enrichi depuis peu des dérivés arylsulfonuréiques, et où nous trouvons le tolbutamide ou Orinase, le chlorpropamide ou Diabinèse, dit encore P 607 ; le glyhexylamide, ou 1600 S ; le groupe des diguanides, phényléthyldiguinadie ou Phenformin, DBI, LA 6023.

L'étude de ces deux groupes d'hypoglycémiants offre un double intérêt :
l'un est pratique, thérapeutique,
l'autre est dogmatique, et fait envisager tous les problèmes physiopathologiques impliqués dans la fonction pancréatique au cours du diabète.

Ces deux aspects d'un même problème, nous nous proposons de les envisager ici, et, après un rapide historique de faits remontant il est vrai à moins de 20 ans, mais dont la succession aboutit aux notions actuelles, nous procéderons à l'étude chimique des deux catégories de produits ; puis à leur étude pharmacologique, afin de comprendre comment et pourquoi ces préparations peuvent être utiles à l'organisme diabétique. Nous terminerons enfin par une étude thérapeutique, donnant pour chaque produit ses indications, ses résultats, ses inconvénients aussi.

II - HISTORIQUE

Entre 1942 et 1944, date de ses premières publications, LOUBATIERES a cherché à comprendre le mécanisme de l'action hypoglycémiante des sulfamides utilisés en thérapeutique anti-infectieuse. Cette propriété avait d'abord été considérée comme gênante par JANBON (1943) et des accidents d'hypoglycémie involontairement provoqués étaient venus compliquer le traitement de certains états infectieux.

Très rapidement, LOUBATIERES avait constaté que l'effet hypoglycémiant, réalisé par un mécanisme d'action identique, pouvait s'observer aussi bien avec les dérivés du thiodiazol qu'avec les dérivés de l'urée : ces substances se sont montrées hypoglycémiantes chez l'homme normal, chez l'animal entier, mais sont devenues inefficaces après pancréatectomie. En 1944 et 1946, LOUBATIERES démontrait que le plus petit fragment de tissu pancréatique, pouvant être inférieur au dixième de la glande, du moment qu'il possédait des ilôts normaux, était nécessaire et suffisant à cette action hypoglycémiante des dérivés sulfamidés.

Nous verrons que la suite de ces recherches a permis à l'auteur montpelliérain de localiser cette action au niveau des cellules béta du pancréas.

Cette propriété des dérivés sulfamidés était si importante, si inattendue, qu'elle fut l'objet de nombreuses études. LOUBATIERES poursuivit ses recherches, dont les résultats furent exposés dans une thèse de sciences (1946) ; mais bientôt furent franchies les limites de l'expérimentation, et dès 1955, avec les travaux allemands de BERTRAM, ceux

français de LOUBATIERES, puis de MOREAU, de BOULIN utilisant le BZ 55, ceux de BOULET, les observations de diabète sucré traité par des dérivés sulfamidés hypoglycémiants se multiplièrent : en 1956, BOULET pouvait déjà faire état de cent cas. A ce moment, les hypoglycémiants antidiabétiques étaient tous des dérivés du para-amino-benzène sulfamidothiodiazol, sous forme d'isopropyl, d'isobutyl et de tertiobutyl. BASTENIE, en 1956, cherchait à préciser le mode d'action de cet effet hypoglycémiant.

AZERAD, en 1956 encore, traitait des diabètes sucrés par des hypoglycémiants de synthèse, 2254 et 2261 RP. UHRY, l'année suivante, pouvait établir des résultats statistiques qu'il considérait comme encourageants. MOREAU, en 1957, distingue entre diabètes sulfamido-sensibles et diabètes sulfamidorésistants pour mieux préciser la pathogénie des troubles du métabolisme glucidique. Un colloque auquel participèrent les endocrinologistes et diabétologues les plus renommés de Paris, fut consacré, en 1957, à la question : "que faut-il penser des sulfamides hypoglycémiants dans le traitement du diabète" ? A quoi il fut répondu que :
la sulfamidothérapie ne guérit pas le diabète ;
elle ne dispense pas du régime restrictif ;
elle s'adresse surtout aux sujets de plus de 50 ans ;
et même cette sélection faite, elle connait des échecs, d'ailleurs imprévisibles, et inexpliqués.

AZERAD, à ce Colloque, déclara avoir tendance à réserver la sulfamidothérapie aux cas nécessitant de très fortes doses d'insuline, et redouter l'amenuisement, en cours de traitement, de la sulfamido-sensibilité initiale, par destruction des ilôts langerhansiens restants.

Reconnaissant que le mécanisme d'action des sulfamides n'est qu'imparfaitement élucidé, GILBERT-DREYFUS n'en concluait pas moins que "les sulfamides hypoglycémiants sont des drogues valables et actives, quoique de façon inconstante et imprévisible, dans le diabète sucré".

En somme, optimisme raisonnable, mais optimisme tout de même, telle était l'opinion, en 1957, sur les sulfamides hypoglycémiants.

Mais l'année 1958 devait apporter du nouveau, avec d'autres hypoglycémiants antidiabétiques non dérivés du groupe sulfamide : en particulier, la N-N diméthylguanyl-guanidine, de STERNE.

Quant aux sulfamides hypoglycémiants, ils prennent un autre aspect chimique, car ce sont désormais des dérivés de l'arylsulfonyl-urée, avec les trois formes principalement utilisées dans le diabète :
le Tolbutamide, ou Orinase,
le Chlorpropamide, ou Diabinese, P 607,
le Glyhexylamide, ou 1600 S,
MURRAY, en 1958, fait état de ses premiers essais cliniques avec le chlorpropamide, dont BLOEDOW apprécie la facilité d'administration, par voie buccale. L'année 1959 apporte toute une série de travaux internationaux, expérimentaux, chimiques, pharmacologiques, cliniques, avec d'intéressantes comparaisons entre les divers sulfamides hypoglycémiants, puis entre ceux-ci et les diguanides. WEST, TORNOW surtout, STEWART, SCHNEIDER, POMERANZE, MARBLE, COATES, BURRELL, BROWN, représentent la contribution américaine de l'année 1959. En Italie, SIGNORELLI publie les résultats cliniques obtenus avec le P 607 ; en Grèce, PHOCAS compare l'effet hypoglycémiant de ce produit chez le diabétique et chez le normal. En France, AZERAD traite des diabétiques par le N-N diméthyldiguanide, tandis que DARNAUD, lui, étudie le chlorpropamide.

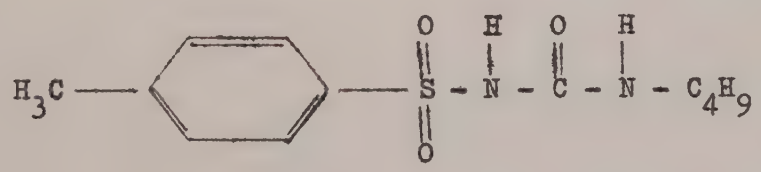
L'année 1960 n'est pas moins féconde :
en France, LESTRADET cherche à agir avec une biguanide sur le diabète infantile, et n'y réussit que partiellement. AZERAD traite le diabète de l'adulte par le glyhexylamide ou 1600 S et LOUBATIERES précise le mode d'action béta-cytotrope des sulfamides hypoglycémiants, auxquels il reste fidèle. Aux Etats-Unis, PERKIN compare les divers hypoglycémiants, CRAIG confronte les propriétés du tolbutamide et du chlorpropamide, dont ROTHFELD souligne la possible toxicité.

III - ETUDE CHIMIQUE

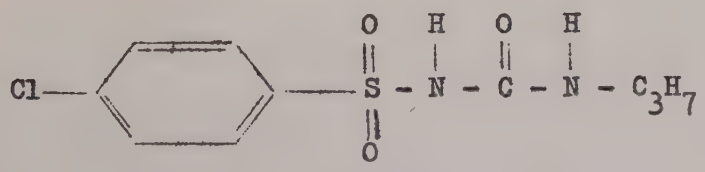
I - GROUPE DES DERIVES ARYLSULFONUREIQUES

Les premiers sulfamides hypoglycémiants utilisés dans le traitement du diabète sucré appartenaient à la série des sulfamido-thiazols. Ce furent le 2254 RP et le 2261 RP. Puis vint la préparation sulfamidée dite BZ 55, et seulement dans le courant de l'année 1956 le N-(sulfonyl p-méthylbenzène)-N'n butylurée ou D 860, produit hypoglycémiant mais dénué de toute action antibactérienne.

Dans le groupe des arylsulfonurées, on utilise actuellement surtout :
le tolbutamide, dit aussi Orinase, de son nom commercial américain ;
le chlorpropamide, ou Diabinese, ou P 607 ;
le glyhexylamide, ou 1600 S.
le tolbutamide correspond à la formule développée suivante :

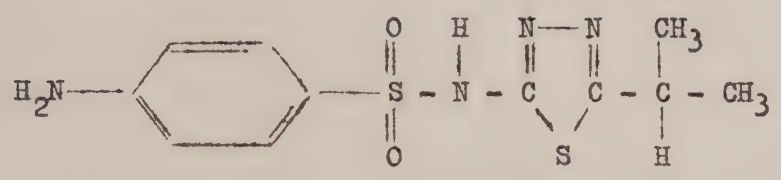


le Chlorpropamide, à la formule :



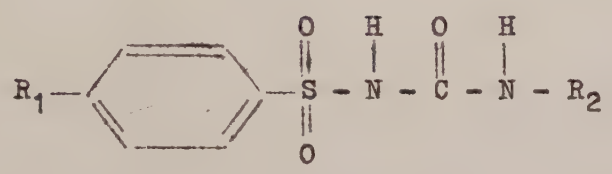
c'est la N-Propyl-N'-(p-chlorobenzènesulfonyl)urée.

ajoutons la formule de l'IPTD :



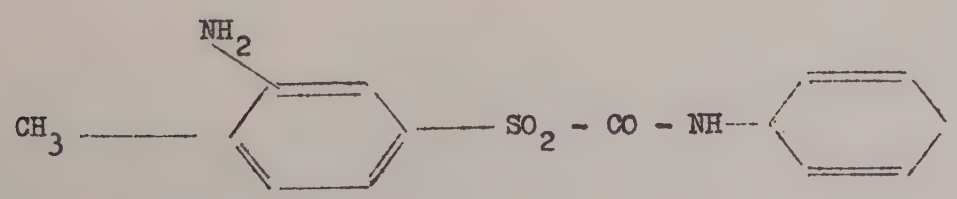
c'est le <u>p-aminobenzolsulfonamide isopropylthiodazole</u> primitivement utilisé.

Entre les diverses sulfonylurées, les différences de structure chimique sont les suivantes :



	R_1	R_2
Tolbutamide	CH_3	C_4
Carbutamide	NH_2	C_4
Chlorpropamide	Cl	C_3

Le Glyhexylamide enfin, ou 1600 S, appartient chimiquement à la série qui a déjà donné le glybutamide, le tolbutamide, le chlorpropamide. Il répond à la formule suivante :
N_1 (4 Méthyl 3 aminobenzol sulfamyl)N_2 cyclohexylcarbamid ou : glyhexylamide, 1600 S :



Ainsi le Chlorpropamide et le Tolbutamide sont chimiquement très voisins ; ils ne diffèrent que par :
un groupe méthyle de moins dans la chaine latérale du premier et
un atome Chlore fixé à l'anneau benzène à la place d'un groupe méthyle ainsi supprimé.

Nous verrons, à propos des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de ces dérivés sulfamidés, que leur mode d'action reste superposable.

Il n'en est pas de même du second groupe des hypoglycémiants anti-diabétiques :

II - GROUPE DES DIGUANIDES

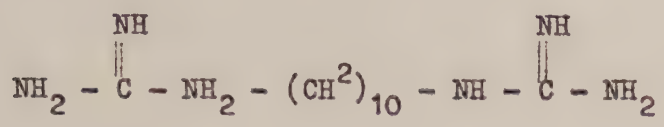
L'action hypoglycémiante de la guanidine :

$$NH_2 - \overset{\overset{\displaystyle NH}{\|}}{C} - NH_2$$

et de ses dérivés est connue depuis longtemps : dès 1926, FRANCK étudiait les effets de la décaméthylène-diguanidine, ou synthaline, et dès ce moment on en préconisait l'emploi dans le traitement du diabète humain.

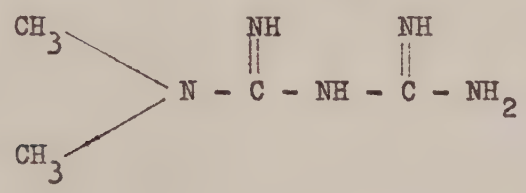
HESSE et TAUBMANN, en 1929, fixèrent les relations entre la constitution chimique et l'activité hypoglycémiante de divers dérivés biguanides ; pourtant, ces corps furent délaissés jusqu'à ce que les sulfamides hypoglycémiants aient éveillé l'intérêt. Le N-N diméthyl-diguanide, ou LA 6023, dont HESSE avait précisé trente ans plus tôt les propriétés hypoglycémiantes, fut étudié expérimentalement par J. STERNE en 1957 et, sur le plan pharmacologique, par UNGAR.

La guanidine-décaméthylène-guanidine, ou Synthaline, répond à la formule :

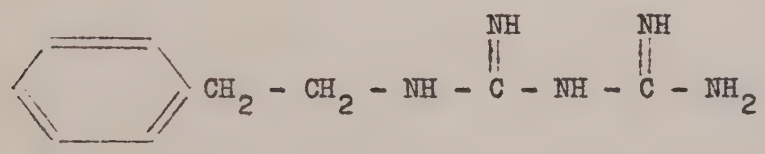


Un composé assez voisin de LA 6023 fut également étudié, le D.B.I.

La formule du N-N diméthyl diguanide, ou La 6023 est la suivante :



La formule du phénétyl-diguanide ou D.B.I. est :



IV - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Posologie, fixation et élimination, mode d'action sur le métabolisme glucidique et la fonction pancréatique, tels sont les points qu'il est nécessaire d'étudier afin de mieux comprendre les propriétés antidiabétiques des deux groupes de substances hypoglycémiantes actuellement utilisées en thérapeutique.

I - GROUPE DES ARYLSULFAMIDES

Tous ces dérivés semblent agir de la même façon, mais de façon différente des diguanides :
dans l'ensemble, les dérivés sulfamidés stimulent la fonction pancréatique, agissent sur certains enzymes hépatiques impliqués dans le métabolisme glucidique : d'où diminution de la glycolyse hépatique, et diminution aussi de l'excrétion de glucose, alors qu'augmente la teneur du foie en glucose. L'effet hypoglycémiant est présent avec les dérivés propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiobutyl et éthyl-propyl alors que les dérivés méthyl, éthyl, texyl et heptyl sont inactifs sur le métabolisme hydrocarboné. Le chlorpropamide est le dérivé 1-propyl, d'effet hypoglycémiant supérieur à celui du tolbutamide, de toxicité moindre, ou au plus égale, malgré la présence de la molécule chlore.

Le chlorpropamide s'élimine très lentement par le rein, il n'est pas métabolisé, d'où son accumulation. C'est là un avantage au moins théorique qui assure la plus grande stabilité de la concentration du médicament et facilite l'obtention d'une glycémie assez uniforme. Mais tout trouble temporaire ou constant de la fonction rénale risque d'entraîner

une accumulation excessive du produit, -à moins de ne l'administrer qu'à doses très faibles, -et l'on peut alors constater une hypoglycémie très basse. Il faut donc, pour calculer la dose d'entretien d'une glycémie satisfaisante, tenir compte des variations du régime alimentaire, de l'exercice pris par le malade, et, surtout, de la présence de toute infection ou atteinte susceptible de modifier le métabolisme hépato-rénal.

Pour expliquer le mode d'action du produit, on a pensé qu'il agissait directement sur le pancréas dont il stimule la sécrétion insulinique, à moins qu'il ne diminue l'élaboration du glucagon ; d'autres hypothèses ont été avancées, action intra-hépatique, en facilitant les processus hépatiques normaux, ou encore, inhibition des antagonistes de l'insuline. Le chlorpropamide, comme le tolbutamide, augmente le glycogène hépatique, ce qui l'indique particulièrement dans les diabètes compliqués d'atteintes hépatiques.

A la dose unique de un gramme, le chlorpropamide est légèrement plus hypoglycémiant que le tolbutamide à même dose. Mais il apparait nettement plus actif aux doses quotidiennes d'entretien. On constate habituellement un rapport inverse entre le taux de chlorpropamide et la glycémie du sang des veines périphériques et hépatiques. Etant donné l'accumulation du produit, il faut fixer avec soin les doses d'entretien afin d'éviter les poussées d'hypoglycémie. Une dose quotidienne d'un gramme a pu déclencher des accidents hypoglycémiques sévères, tachycardie, sueurs profuses, confusion. On débutera donc avec 0 g, 50 par jour et, selon les résultats observés, on augmentera ou abaissera la dose, en tenant compte également des données de la fréquente détermination de la glycémie et de la sulfamidémie.

La préparation commerciale dite Diabinese éviterait certains inconvénients du chlorpropamide : rapidement absorbé par le tractus digestif, il aurait, une heure après la prise par voie buccale d'une dose unique, un effet thérapeutique déjà apparent, atteignant son maximum en trois à six heures. Le produit se fixe sur les protéines sériques, et

n'est ni métabolisé, ni inactivé ; les concentrations sanguines diminuent lentement, l'élimination urinaire sous la forme active se fait très progressivement. Après une dose unique de 0 g,50 l'hémikrèse, temps de sa disparition du sérum, a varié entre 35 et 40 heures, soit dix fois plus longtemps que le tolbutamide. Il peut s'écouler 96 heures avant que 80 ou 90 % d'une prise buccale unique soient éliminés par le rein, et trois à sept jours jusqu'à ce que le médicament ait complètement disparu de l'organisme.

Pourtant, malgré cette action prolongée, le produit ne semble pas s'accumuler dans le sang, même après un traitement poursuivi pendant huit mois (BEASER). Administré quotidiennement, le Diabinese apparaît dans le sang à des concentrations qui s'élèvent pendant 5 à 7 jours, jusqu'à ce que les taux d'élimination et d'ingestion se stabilisent et s'équilibrent, à un niveau assez stable : contrairement aux produits rapidement métabolisés et donc peu actifs, et qui nécessitent plusieurs prises par nycthémère, les préparations du chlorpropamide ne laissent ni grandes oscillations glycémiques, ni larges fluctuations métaboliques, et peuvent de ce fait n'être administrées qu'une fois par 24 heures.

Entre le tolbutamide et le chlorpropamide, il n'existe guère de différences qu'un degré d'activité, le mode d'action étant le même. Pour le tolbutamide, la dose quotidienne moyenne est de 1 à 3 g en prises fractionnées, pour le chlorpropamide, de 0,2 à 0,5 g en une seule prise. Sur la glycémie le chlorpropamide paraît agir de façon plus régulière que le tolbutamide. Les deux produits abaissent l'hypercholestérolémie.

Par contre, le chlorpropamide entraîne des incidents toxiques que ne semble pas déclencher le tolbutamide. Selon BEASER, l'intolérance gastrique, avec nausées, vomissements, est constatée une fois sur huit, avec parfois nécessité d'abandonner le traitement. Cet auteur a pu observer une sensation de faiblesse, des étourdissements et vertiges, des oedèmes périphériques, des bourdonnements d'oreille dans un cas, de la somnolence dans un cas, une insuffisance cardiaque faisant interrompre

le traitement dans un cas, une sensation d'amertume dans la bouche dans deux cas. Au total, six malades sur 54 ont dû arrêter le traitement. Le chlorpropamide affirme sa plus forte activité hypoglycémiante lorsqu'il est utilisé après l'échec du tolbutamide. Son action sur la glycémie est plus intense et plus durable. Enfin, l'effet ne s'épuise pas au long d'un traitement prolongé, comme c'est parfois le cas avec le tolbutamide.

Pour BEASER, l'association de deux produits peut être bénéfique.

Les auteurs français ont beaucoup étudié le glyhexylamide ou 1600 S. Son élimination se situe entre le tolbutamide et le chlorpropamide, puisque l'hémikrèse est, pour ces différentes préparations sulfamides hypoglycémiantes :

1600 S	19 à 26 heures
Tolbutamide	4,7 à 7 heures
Glybutamide	42 à 44 heures
Chlorpropamide	34 à 36 heures

Le 1600 S s'élimine sans être modifié pour une proportion de 30 à 35 %, et sous forme d'un dérivé conservant le groupement amino-aromatique, mais transformant l'autre extrêmité de la molécule en sulfonamide ou sulfonylurée, cela dans 40 à 50 %. Moins de 5 % du produit sont excrétés sous la forme acétylée, ce qui diffère de ce qui se produit dans la série aminée, en particulier le glybutamide, dont 60 % sont éliminés chez le lapin sous la forme acétylée.

La demi-vie, l'hémikrèse du 1600 S, est assez prolongée pour autoriser la prise unique par 24 heures. Le temps nécessaire à la disparition complète d'une dose unique, du sérum du malade est pour le 1600 S, le tolbutamine et le chlorpropamide :

1600 S	4 à 5 jours
Tolbutamide	19 heures
Chlorpropamide	6 à 8 jours.

Les divers sulfamidés hypoglycémiants sont peu toxiques, et le 1600 S n'échappe pas à cette règle :
La DL 50 chez la Souris, par voie buccale, se situe entre 1,36 g/kg et 1,90 g/kg ; chez le Rat, des doses de 250 à 500 mg/kg par jour ont pu être ingérées impunément pendant plusieurs mois consécutifs, sauf toutefois l'apparition d'une anorexie assez grave pour entraîner des désordres métaboliques intenses.

Quant au mode d'action du 1600 S, il conserve les incertitudes trouvées pour les autres sulfamidés hypoglycémiants, et ni les études histologiques, ni les dosages biochimiques n'autorisent de conclusions définitives. Cependant il a été constaté au cours du traitement par 1600 S une baisse du pyruvate et du lactate par diminution de la production de glucose par le foie, l'insuline augmentant ces composés par suite de l'accroissement d'utilisation du glycogène musculaire provoqué par l'hormone.

L'injection intra-veineuse d'une solution de 1600 S à 10 % entraîne chez le lapin une chute glycémique dont le taux minima se situe 2 à 3 heures après l'injection, une dose de 0,01 g/kg à 0,04 g/kg paraissant optima, une dose plus élevée ne donnant pas de réponse hypoglycémique plus nette. Parfois, au contraire, l'effet est inversé, hyperglycémiant.

Chez l'homme, la dose optima parait varier entre 0,10 g et 0,30 g par jour, en deux à six comprimés. On retrouve donc avec le 1600 S l'inconvénient des prises fractionnées. La tolérance est bonne, sans réactions digestives telles qu'on en observe avec les autres sulfamidés hypoglycémiants de synthèse. Toutefois, après l'échec d'une dose faible 0,10 pendant 18 jours, l'élévation à 0,30 g de la prise quotidienne de 1600 S a pu déclencher un ictère (cas de AZERAD).

Généralement les épreuves fonctionnelles du foie au cours du traitement ne se montrent nullement perturbées, ce qui s'explique aisément, puisque la dose thérapeutique de 1600 S est dix fois plus faible que celle des autres hypoglycémiants.

Les tout-récents travaux de LOUBATIERES concernant l'action anti-diabétique des sulfamides hypoglycémiants seront rapidement résumés ici, car ils concluent de façon intéressante l'étude pharmacologique de ce groupe de produits. Nous avons indiqué plus haut que ces substances étaient hypoglycémiantes en présence du pancréas, même pathologique, même amoindri fonctionnellement, mais inefficaces chez l'animal pancréatectomisé. Des varifications biologiques et histologiques permettent aujourd'hui d'affirmer que les sulfamides hypoglycémiants ont un tropisme préférentiel pour le pancréas et, en particulier, pour les cellules béta des ilôts de Langerhans, un "véritable béta-cytotropisme". Les cellules béta sont stimulées par les produits hypoglycémiants sulfamidés, avec libération dans la circulation d'une quantité accrue d'insuline endogène : les préparations sont donc insulino-sécrétrices et insulino-libératrices ; elles assurent expérimentalement, en deux ou trois heures, la dégranulation plus ou moins accusée des cellules béta langerhansiennes, comme si des particules intraprotoplasmiques d'insuline avaient quitté la cellule pour gagner le vaisseau voisin. La dégranulation a pu être confirmée par le microscope électronique et les affinités tinctoriales. Cette dégranulation des cellules langerhansiennes béta est d'ailleurs réversible, et disparait en quelques heures, sans altération visible ni durable du protoplasme. Les sulfamides hypoglycémiants entraînent, au cours de leur action, une augmentation numérique des cellules béta, et un accroissement de volume des ilôts de Langerhans : on peut donc parler d'hyperplasie insulaire, et aussi, de polynésie insulaire, puisque le nombre des ilôts par surface augmente. Les nouvelles cellules béta naissent aux dépens des cellules centro-acineuses, et à partir des cellules des canalicules excréteurs. Augmentation du nombre et de l'activité des cellules béta ainsi stimulées, ce véritable bétacytotrophisme s'expliquerait par une élévation des capacités fonctionnelles de l'appareil béta-cellulaire pancréatique pour la normalisation et la régulation glycémiques. Ajoutons une dégranulation légère des cellules alpha, peut-être par sécrétion de glucagon lors de la phase hypoglycémique compensatrice.

L'effet cytologique des hypoglycémiants est intense, alors que les doses de sulfamides utilisées sont faibles et n'assurent qu'une sulfamidémie très minime dans le sang circulant : on ne peut donc admettre que l'action provienne de l'imprégnation des organes et des tissus extra-pancréatiques par le produit ; on trouve ici un nouvel argument en faveur de l'hypothèse d'une stimulation de la libération d'insuline endogène par le médicament, d'autant plus que l'activité hypoglycémiante du sang veineux sortant du pancréas s'accroit pendant le traitement.

Les sulfamides hypoglycémiants agissent donc par un double mécanisme physiologique :
une insulino-sécrétion endogène,
la formation de nouvelles cellules béta.
Mais pour que l'effet hypoglycémiant apparaisse, il est donc nécessaire que du tissu pancréatique fonctionnel existe encore. Si le tissu endocrine insulino-sécréteur est détruit, ou mal développé, le traitement devient inopérant. Lorsqu'il est efficace, c'est qu'un tissu pancréatique endocrine sain persiste, sans tendance à la sclérose, permettant la néoformation des cellules béta activées par le produit, ce qui compense l'éventuel épuisement initial des cellules béta et autorise leur remplacement par des éléments fonctionnels ; c'est aussi que le médicament a réussi à protéger les cellules béta. Action protectrice, action trophique, se conjuguent pour réaliser l'effet anti-diabétique. On ne doit pas redouter l'épuisement de l'appareil excréteur béta du pancréas sous l'effet des hypoglycémiants de synthèse, à condition toutefois que la réserve en cellules béta soit au départ suffisante au sein d'un tissu exocrine sain.

Ainsi compris, ce mécanisme d'action dicte les indications et les limites d'efficacité des hypoglycémiants sulfamidés : malades conservant dans leur pancréas les éléments nécessaires à une heureuse réponse au produit ; suppression des facteurs contrecarrant cette action, surmenage du pancréas par un régime mal compris, en particulier.

II - GROUPE DES DIGUANIDES

A la stimulation directe de la glande pancréatique par les arylsulfonyl-urées, il faut opposer, pour expliquer le mode d'action des diguanides, un mécanisme tout différent : il y aurait, cette fois, diminution de l'excrétion de glucose par le foie, augmentation de la fixation du glucose par le muscle, baisse de la réserve glycogénique du foie, et augmentation de la glycolyse musculaire.

Cette opposition dans les modes d'action des deux groupes d'hypoglycémiants de synthèse a incité certains auteurs à tenter une association médicamenteuse de deux produits provenant des deux groupes.

On a rapidement reproché aux dérivés de la guanidine leur mauvaise tolérance digestive. Mais avec des modifications de structure chimique, on est arrivé au N-N-diméthyl diguanide ou LA 6023 qui parait efficace et bien toléré.

La dose d'attaque est de l'ordre de 2 à 3 g par jour en trois ou quatre prises au milieu des repas, afin d'atténuer les troubles digestifs. Puis on abaisse progressivement la dose jusqu'à atteindre un minimum compatible encore avec le contrôle du diabète, et qui est habituellement de 1,50 à 0,50 g par jour. Exceptionnellement, la dose a été portée à 4, voire 5 g, sans pour cela que les résultats soient supérieurs à ceux des doses moyennes.

La synthaline s'était montrée très toxique et avait été de ce fait abandonnée en clinique humaine. Expérimentalement, le LA 6023 s'était révélé bien toléré. En clinique, les seuls incidents sont d'ordre digestif, sensation de malaise gastrique, état nauséeux entraînant une diminution de l'appétit, tous signes disparaissant généralement malgré la poursuite du traitement, si les doses sont prises au milieu du repas, et si le malade prend un anti-acide. Les troubles sont généralement passagers et ne frappent guère qu'un tiers des malades traités. Des accidents

diarrhéiques ont été observés, qui ont régressé à la diminution des doses. La formule sanguine, la fonction hépatique, rénale, ne sont pas perturbées.

La comparaison des diguanides et des sulfamides hypoglycémiants reste difficile : l'échec des premiers se constate chez les sujets réfractaires aux seconds, et inversement. Dans d'autres cas cependant, les diguanides se montrent actifs là où les sulfamides ont échoué. L'inverse a été également possible. Dans l'ensemble, le spectre d'activité des biguanides parait plus étendu que celui des sulfamides en ce qui concerne les indications d'âge ; les cas rebelles ont pu bénéficier de l'association biguanide-sulfamide.

Quant au mode d'action du groupe des biguanides, il diffère de celui des sulfamides, d'abord par la notion essentielle de la présence ou de l'absence d'un pancréas fonctionnel. Nous avons vu que pour les sulfamides hypoglycémiants un certain degré de fonction langerhansienne était nécessaire. Au contraire, selon J. STERNE, les biguanides conservent leurs propriétés hypoglycémiantes dans le diabète alloxanique expérimental, ce qui suppose la destruction totale du pancréas. Le débit glucosé du foie diminue pendant le traitement par biguanide, alors que la captation du sucre par le muscle est augmentée : ce qui corrige l'hyperproduction et la non-utilisation des glucides, qui caractérisent le diabète sucré (UNGAR). Pourtant, les biguanides n'agissent pas comme l'insuline, puisqu'ils ne favorisent pas le dépôt de glycogène dans le muscle. La production d'acide lactique est au contraire augmentée, ce qui traduit une élévation de la glycolyse anaérobie. Il serait donc question d'une action sur les ferments respiratoires et oxydants, du type de la cytochrome-oxydase.

Dans une récente étude de l'action d'une biguanide sur le diabète infantile, LESTRADET constate un effet sur la glycémie, ce qui n'est pas le but essentiel du traitement du diabète ; ce que l'on cherche en effet est davantage de normaliser l'ensemble du métabolisme énergétique, ce à

quoi parvient l'administration d'insuline.

Pourtant, la chute de la glycémie obtenue par les biguanides en général, par le LA 6023 en particulier, s'accompagne bien d'une pénétration accélérée du glucose dans les tissus périphériques, avec, simultanément, une élévation importante du taux de l'acide lactique sanguin, atteignant parfois la véritable acidose lactique, baisse du pH et de la réserve alcaline, élévation du phosphore sérique, augmentation de l'élimination urinaire d'acide lactique et de phosphore. Les réserves glycogéniques hépatiques et musculaires diminuent (au moins chez l'animal) : ce sont là les manifestations physiologiques de l'anoxie. On pourrait alors admettre que les biguanides ont pour action de bloquer le cycle de Krebs entre l'acide succinique et l'acide fumarique, par inhibition de transport d'électrons au niveau du cytochrome (STEINER, WICK).

Quant au retentissement de la biguanide sur la sécrétion insulinique du pancréas, rien ne vient, en l'état actuel de nos connaissances, préciser cette action. Sécrétion insulinienne facilitée, augmentation de l'activité de l'insuline sécrétée en quantité inchangée, ou absence de destruction de l'insuline endogène, autant de points qui demeurent sans réponses.

o

o o

Une fois de plus, nous trouvons, avec les hypoglycémiants de synthèse, du groupe sulfamidés et du groupe diguanides, des incertitudes concernant le mécanisme d'action de ces corps sur l'organisme diabétique, dans le même temps où des traitements sont effectués, en nombre et en durée suffisants pour permettre d'affirmer le réel pouvoir thérapeutique, anti-diabétique, de ces préparations. Ce n'est qu'en multipliant les essais cliniques que nous réussirons à mieux pénétrer le mode d'action des produits. Bornons nous donc à enregistrer les résultats.

V - ETUDE THERAPEUTIQUE

Il nous faut envisager ici les indications des hypoglycémiants de synthèse, puis leurs résultats.

Si des divergences subsistent d'un auteur à l'autre sur les indications, l'unanimité, par contre, se fait sur une contre-indication majeure : le diabète infantile.

La statistique de LESTRADET, réunissant 235 enfants diabétiques entre 5 et 17 ans, et fondée sur un protocole expérimental aussi sérieux que possible, a montré que :
quelque soit la dose d'insuline nécessitée par les petits diabétiques au départ, lors de l'institution du traitement par diguanide, une légère diminution a pu être effectuée. Mais l'action, généralement immédiate, s'est épuisée progressivement en quelques semaines. La posologie a semblé peu intervenir dans les résultats, comparables que la dose soit de 90 mg/kg, de 50 mg/kg ou de 40 mg/kg ; l'ancienneté du diabète n'a pas semblé conditionner la diminution des besoins en insuline. Si la tolérance a toujours été parfaite, par contre les résultats ont été nuls dans les diabètes instables, la fréquence des accidents hypoglycémiques, des épisodes de cétose, n'a pas été diminuée.

D'où la conclusion de LESTRADET selon laquelle :
l'intérêt pratique des biguanides apparaît assez limité dans le traitement du diabète infantile. C'est d'ailleurs à une conclusion analogue, et même plus sévère encore, que cet auteur était parvenu avec les sulfamides hypoglycémiants. Les fréquents échecs de ces préparations synthétiques tiennent donc plus à la nature du diabète infantile qu'aux propriétés thérapeutiques des médicaments essayés.

I - GROUPE DES ARYLSULFO-UREES

Essayons de dégager les indications et les résultats thérapeutiques des principales préparations actuellement utilisées dans le diabète sucré.

LOUBATIERES constate qu'avec les sulfamides hypoglycémiants, une rémission du diabète est possible dans tous les cas où le pancréas reste capable de réagir favorablement : c'est en particulier certains diabètes chez les sujets jeunes, à ascendance héréditaire diabétique, dont le diabète est récent et n'a encore entraîné ni amaigrissement, ni acidose. Pour que la rémission soit obtenue, avec ou sans rechute ultérieure, il faut prolonger le traitement sulfamidé pendant plusieurs mois. Certaines rémissions peuvent être amorcées par l'association insuline-hypoglycémiants sulfamidés. Des observations heureuses enfin ont montré la possibilité de suspendre le traitement anti-diabétique, en poursuivant le régime. Là encore, la rechute n'est pas inévitable. C'est alors que LOUBATIERES parle de rémissions, d'action préventive, et même de traitement curatif, puisque les sulfamides hypoglycémiants semblent parfois en mesure d'assurer la régénérescence des cellules béta Langerhansiennes et d'en établir le potentiel fonctionnel.

Voyons maintenant quels ont été les résultats obtenus avec les trois sulfamides hypoglycémiants les plus utilisés actuellement, chlorpropamine, tolbutamine et 1600 S. Chlorpropamine : elle permet dans les diabètes instables, de réduire les doses d'insuline nécessaires, ce qui est particulièrement intéressant dans les diabètes insulino-dépendants, qui, pour une raison générale ou locale, supportent mal les fortes doses d'insuline, par exemple en cas de lipodystrophie. SUGAR, sur 19 diabétiques antérieurement traités par l'insuline, obtient avec le chlorpropamide de bons résultats dans 42 % des cas. 24 malades mal équilibrés par le tolbutamide ont bénéficié du chlorpropamide dans 67 % des cas. Lorsque le régime à lui seul s'est montré insuffisant, le chlorpropamide a rétabli l'équilibre dans 100 % des cas. Au total, SUGAR enregistre,

dans ces indications diverses, 58 % de succès attribuables au chlorpropamide.

Les résultats sont légèrement supérieurs lorsqu'il s'agit de diabètes récents. Voici les résultats établis par les statistiques américaines, et calculant les résultats selon l'ancienneté du diabète :

Durée du diabète	Résultats moyens	Résultats bons et excellents
moins d'un an	12 %	79 %
un à deux ans	15 %	72 %
trois à cinq ans	18 %	70 %
six à dix ans	18 %	63 %
onze à vingt ans	16 %	63 %
plus de vingt ans	16 %	53 %

Les résultats du chlorpropamide semblent également dépendre des doses d'insuline nécessaires au préalable pour équilibrer le diabète :

Besoins en insuline avant le traitement	Résultats moyens en %	Bons-excellents en %
moins de 10 unités	16 %	80 %
onze à vingt unités	15 %	74 %
21 à 30 unités	12 %	73 %
31 à 40 unités	18 %	54 %
41 à 50 unités	19 %	51 %
51 à 60 unités	12 %	49 %
61 à 80 unités	19 %	46 %
plus de 80 unités	22 %	41 %

En ce qui concerne les diabétiques préalablement traités par voie buccale par les hypoglycémiants de synthèse autres que le chlorpropamide, ceux qui n'avaient jamais tiré bénéfice du traitement, ont eu de bons résultats avec le sulfamidé dans 62 % des cas, et dans 86 % lorsque

le traitement par voie buccale antérieurement suivi n'avait eu que des effets temporaires.

BLOEDOW a traité 13 diabétiques nécessitant 15 à 30 unités d'insuline par jour, ou un régime restrictif très sévère. Certains cas concernaient des diabètes juvéniles, deux, au contraire, des diabètes du vieillard. Seuls les neuf cas de diabète modéré de l'adulte ont donné des réponses satisfaisantes. Dans les autres cas, des réactions hypoglycémiques ont été observées. Il faut donc choisir les malades justiciables de cet hypoglycémiant qui, poids pour poids, est beaucoup plus actif que le tolbutamide.

L. LEWIS PENNOCK, enfin, a traité 118 diabétiques par le chlorpropamide, avec, dans 79 % des cas, un excellent contrôle du métabolisme glucidique. 102 malades avaient été préalablement traités par le tolbutamide, huit par l'insuline, 5 par le régime seul, et trois n'avaient encore eu aucune thérapeutique. Le chlorpropamide a bien mieux équilibré le diabète que le tolbutamide dans 24 cas ; il a remplacé l'insuline dans 75 cas.

Tolbutamide : Il semble surtout utilisé en association avec un autre hypoglycémiant de synthèse, du groupe sulfamides ou du groupe diguanidines. Parfois encore, il a été utilisé après échec du chlorpropamide.

1600 S : AZERAD a traité 25 diabétiques entre 25 et 79 ans par le glyhexylamide à des doses variant entre 0,10 et 0,30 g par jour en prises fractionnées. Cet auteur compte :

12 succès avec un diabète équilibré par le 1600 S et le régime, et suppression de l'insuline lorsqu'elle était antérieurement utilisée : soit une proportion de 50 % ;

5 résultats moyens, que l'insuline n'ait pu être supprimée, ou que le malade soit demeuré glycosurique. Ces deux groupes additionnés donnent 68 % de réponses favorables au 1600 S.

8 échecs, ce qui représente sensiblement la même proportion que celle obtenue avec les autres hypoglycémiants.

Certains facteurs semblent intervenir dans les résultats : l'âge, puisque, sur 18 malades âgés de plus de 40 ans au moment de la découverte du diabète, on compte 12 succès, 4 résultats moyens et 2 échecs ; alors que sur 7 malades qui avaient moins de 40 ans à la découverte du diabète, on enregistre un seul résultat moyen, et 6 échecs. Les succès sont donc plus nombreux lorsque la maladie est apparue passés 40 ans. L'ancienneté du diabète est plus difficile à apprécier dans ses incidences sur les résultats thérapeutiques : on a pu équilibrer très facilement certains diabètes de découverte récente mais aussi des diabètes anciens. L'obésité, par contre, semble défavorable, et dans les deux cas où elle existait, le 1600 S n'a pu équilibrer le diabète.

II - GROUPE DES DIGUANIDES

Le Phenformin, ou DBI, a été utilisé par POMERANZE, d'abord dès le début de son emploi, ensuite fin septembre, 1959, après deux ans d'utilisation clinique chez 206 diabétiques. 110 malades ont bénéficié du DBI seul, 18 ont été équilibrés avec le produit et une réduction de moitié de la dose d'insuline préalablement administrée. Mais, dans 53 cas, les manifestations gastro-intestinales ont fait interrompre le traitement ; dans 6 cas il y a eu un épisode infectieux sévère. Dans 13 cas, le diabète a continué à être équilibré avec suppression soit de l'insuline, soit du DBI (on pense ici à la "guérison", à la restauration de la fonction pancréatique invoquée par LOUBATIERES). Les diabétiques qui ont bénéficié du DBI témoignaient d'une fonction pancréatique endogène persistante, bien que diminuée. Dans cette série, le tolbutamide seul ou associé à l'insuline n'a eu aucun effet appréciable.

Chez certains diabétiques, le traitement par DBI a fini par épuiser ses effets, et l'on dut faire appel à d'autres hypoglycémiants ; dans 18 cas le tolbutamide a eu une action favorable, mais il a échoué dans 11 cas. Le DBI peut, dans l'ensemble, reconnaître les indications et contre-indications suivantes :

contre-indications : les accidents aigus du diabète, tels l'acidose, le coma ;
indications : les diabètes stables, les diabètes juvéniles, l'échec des sulfamides hypoglycémiants.
ODELL pense que 45 % des diabétiques non sélectionnés, stables et instables, peuvent et doivent être traités par le DB1 seul. Chez les insulino-instables, l'adjonction du DB1 va souvent réaliser un équilibre satisfaisant. Le produit est donc l'un des seuls hypoglycémiants de synthèse à être indiqué dans les diabètes instables et surtout juvéniles.

Les diabétologues français se sont attachés ces derniers temps à l'étude d'une autre biguanide, le LA 6023. AZERAD a ainsi traité plus de cent malades, entre 16 et 75 ans, l'ancienneté du diabète allant de 10 jours à 30 ans. Toutes les formes de gravités ont été soumises au traitement. Parfois le diabète était insuliné : on n'a jamais procédé à la substitution brutale du LA 6023 à l'insuline, mais celle-ci a été réduite progressivement, et supprimée chaque fois que possible. Les résultats ont été considérés comme bons, comme des succès, lorsque, le malade ne recevant pas au préalable d'insuline, la glycosurie a complètement disparu, la courbe des glycémies de 24 heures s'est maintenue au-dessous du seuil rénal de 160 mg% environ pour le glucose ; si le malade était auparavant insuliné, le résultat a été jugé bon lorsque le LA 6023 a pu être substitué totalement à l'insuline, sans réapparition de la glycosurie, et avec une courbe glycémique satisfaisante. Succès assez bons, partiels : lorsqu'en l'absence d'insuline, la glycosurie persistait, mais inférieure à 10 g par jour, la glycémie restant au-dessous du seuil ; en cas d'insuline, lorsque les doses ont pu être très abaissées, mais non supprimées. Résultats mauvais enfin, échecs, lorsque les doses d'insuline n'ont pu être abaissées et lorsqu'a persisté une glycosurie importante.

Les résultats ont été bons dans 38,6 % des cas traités ; les résultats ont été assez bons dans 39,8 % des cas traités ; il y a eu enfin 21,6 % d'échecs.

L'effet hypoglycémiant a été obtenu dans 78,4 % des cas. Au-dessus de 50 ans, les succès ont été de 48,3 %, les résultats moyens de 36,2 % et les échecs de 15,5 % ; entre 40 et 50 ans, les succès ont été de 40 %, les résultats moyens de 30 % et les échecs de 30 % ; au-dessous de 40 ans, les succès ont été de 14,3 %, les résultats moyens de 52,4 % et les échecs de 33,3 %.

Pourtant, de bons résultats ont été atteints dans des diabètes juvéniles et chez des adultes jeunes, mais les échecs y sont beaucoup plus nombreux.

La proportion des échecs a augmenté avec l'ancienneté du diabète, passant de 11,6 % dans les cas datant de moins d'un an à 21,8 % dans les cas datant de 1 à 5 ans, à 15,8 % pour les cas entre 5 et 10 ans, de 35 % dans les cas datant de plus de dix ans.

En l'absence d'obésité, les échecs ont été de 21,1 % ; chez les obèses modérés, ils ont été de 28,6 % ; avec une obésité importante, avec surpoids dépassant 50 %, les échecs n'ont plus été que de 13,6 % : le diabète bénin des obèses obéit donc mieux au traitement que le diabète sévère à tendance acidosique.

Les résultats enfin ont été meilleurs chez les malades n'ayant pas besoin d'insuline, que chez ceux insulinés : 18,6 % d'échecs dans la première catégorie, 23,9 % dans la seconde. La durée de l'insulinothérapie antérieure à la mise en oeuvre de l'hypoglycémiant de synthèse, enfin, semble bien influencer les résultats. Chez les malades insulinés depuis moins de deux ans, il y a eu 11,2 % d'échec du LA 6023 ; chez les malades insulinés depuis plus de deux ans, 39,1 % d'échecs.

Pour AZERAD, le LA 6023 peut être efficace après échec des sulfamides ; mais il peut également se montrer inopérant après que le diabète a résisté aux sulfamides. Les indications dans lesquelles le LA 6023 peut agir sont plus étendues qu'avec les sulfamides. Dans les cas rebelles, une association a pu donner de bons résultats (BERINGER).

BEASER a, lui aussi, constaté le succès de certaines associations d'hypoglycémiants, les deux produits étant choisis dans les groupes différents :phénethyl-diguanide plus tobulamide, ou, encore, phenéthyl-diguanide plus chlorpropamide : BEASER a eu recours à ces associations dans dix cas après avoir constaté l'échec du tobulamide seul. On peut ainsi diminuer les doses de chacun des produits de l'association, tout en obtenant un meilleur résultat thérapeutique.

o

o o

Les résultats actuellement enregistrés tant avec les dérivés sulfamidés qu'avec les diguanides sont donc nettement encourageants. Chaque préparation possède ses avantages et ses inconvénients : avantages surtout lorsqu'une dose quotidienne unique suffit à assurer une concentration suffisante et une bonne stabilité glycémique ; inconvénients nés et de la nécessité des prises multiples, et des accidents hypoglycémiques que le traitement peut laisser persister ; intolérance digestive aussi, assez intense parfois pour obliger à interrompre ou à abandonner le traitement.

Il est impossible de donner la préférence à tel ou tel produit ; ce qu'il faut, c'est établir le bilan du diabète à traiter, et l'on sait combien chaque cas pose de problèmes particuliers ; choisir alors un hypoglycémiant, et, en cas d'échec, ou de résultat insuffisant, procéder à des substitutions ou, mieux, à des associations capables de réaliser un équilibre satisfaisant, subjectivement et objectivement.

VI - CONCLUSIONS

I - Les propriétés hypoglycémiantes des sulfamides du groupe thiazole sont connues depuis longtemps, mais il était impossible de les appliquer au traitement du diabète, étant donné leur toxicité et leurs effets antimicrobiens.

II - Les efforts conjugués des chimistes, des biologistes et des diabétologues ont abouti récemment à la mise au point de deux séries d'hypoglycémiants de synthèse, d'administration exclusivement buccale, et appartenant aux groupes de structures chimiques différentes que voici :
les arylsulfonurées : tolbutamine, chlorpropamide ou P 607, glyhexylamine ou 1600 S ;
les diguanides : N-N diméthyl diguanide ou LA 6023, phénenéthyl-diguanide DB_1.
On utilise également des associations soit entre membres d'un même groupe, soit, mieux, entre membres de groupes différents.

III - Ces associations sont d'autant plus justifiées que les hypoglycémiants de synthèse agissent, selon leur structure chimique, de façon différente sur l'équilibre glucidique. Les sulfamides semblent avoir un effet bétacyclotrope avec reprise fonctionnelle et régénérescence cellulaire, à condition toutefois que persiste une zone suffisante de pancréas exocrine indemne et une fraction de système insulaire encore actif ; les diguanides, par contre, agissent même en l'absence de tout tissu pancréatique fonctionnel, en intervenant au niveau des systèmes enzymatiques hépatiques impliqués dans le métabolisme glucidique.

IV - On ne peut établir que des indications et contre-indications très générales pour les divers hypoglycémiants de synthèse, étant donné la pluralité des types de diabète sucré. Pour chaque cas particulier, compte tenu de l'âge auquel le diabète est apparu, de l'ancienneté de la maladie, de sa tendance vers l'acidose, l'hypoglycémie, de sa stabilité ou de sa labilité, des doses d'insuline nécessaires à son équilibration, on saura choisir le produit, en préciser la posologie, en obtenir le maximum d'effet, et en cas de besoin, l'abandonner pour une autre préparation, ou, mieux, réaliser une association médicamenteuse plus efficace à doses moindres.

V - Il ne saurait encore être question de soumettre systématiquement tous les diabètes aux nouveaux hypoglycémiants de synthèse. Mais ceux-ci offrent des perspectives qui ne doivent pas être ignorées, tant du point de vue pratique - le traitement par voie buccale transformant la vie du diabétique du point de vue dogmatique, puisque des rémissions, peut-être des guérisons, pourront peut-être ainsi être obtenues, faisant alors la preuve de la nature fonctionnelle de la maladie diabétique.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur GILBERT-DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

E. AUBERTIN
J. TOURNERIE
Notre expérience sur les sulfamides hypoglycémiants
Soc. Méd. Chir. Bordeaux 9 Juill 1957.

E. AZERAD
Essai de traitement du diabète sucré de l'adulte par des hypoglycémiants de synthèse de la série des sulfamido-thiodiazols.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 4 Mai 1956
Traitement du diabète par le N.N.diméthyl-diguanide (LA 6023)
Presse Méd. LXVII pages 765-767 18 Avril 1959
Traitement du diabète par le glyhexylamide (1600 S)
Presse Méd. LXVIII pages 1356-1357 16 Juill 1960.

BASTENIE
Mode d'action des sulfamides hypoglycémiants
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 19 Oct 1956.

F. BERTRAM
E. BENDFELDT
Un médicament antidiabétique efficace per os
Deut. Méd. Woch. LXXX pages 1455-1460 1955.

C.E. BLOEDOW
The use of chlorpropamide as an oral hypoglycemic agent
J. Oklahoma Med. Ass. LI pages 655-658 1958.

P. BOULET
A. LOUBATIERES
J. MIROUZE
Essais thérapeutiques du diabète sucré humain à l'aide de trois dérivés sulfamidés hypoglycémiants et anti-diabétiques dérivés du para-amino-benzène-sulfamidothiodiazol. 100 cas
Réun. Ass. Diabét. Langue Fr. Paris Sept 1956.

R. BOULIN
Essais de traitement du diabète sucré par le BZ 55
Pr. Méd. LXIV pages 643-645 7 Avril 1956.

G. BROWN
J. ZOIDIS
Hepatic damage during chlorpropamide therapy
J.A.M.A. CLXX pages 2085-2088 22 Août 1959.

Z. BURRELL
A. MARTINEY
L. BURRELL
One year of clinical experience with chlorpropamide in more than one hundred diabetic patients
Ann. New York Acad. Sc. LXXIV pages 696-701 1959.

J.W. CRAIG
M. MILLER
F.D. MILLS
Comparison of acute hypoglycemic potenties of tolbutamide and chlorpropamide
J.A.M.A. CLXXII pages 779-782 20 Fév 1960.

CH. DARNAUD
Y. DENARD
G. MOREAU
Etude de l'activité hypoglycémiante d'un nouveau produit : le P 607 ou chlorpropamide
Soc. Méd. Chir. Toulouse 27 Janv 1959.

GILBERT-DREYFUS
E. AZERAD
H. BRICAIRE
Que penser des sulfamides hypoglycémiants dans le traitement du diabète ?
Congr. Thérap. Necker 1957

R. CATTAN, J. HAMBURGER, A. VARAY, M. CONTE, F. SIGUIER.

M. JANBON
P. LAZERGES
Action hypoglycémiante de certains composés sulfamidés
Montp. Méd. XXIII-XXIV pages 132 1943.

H. LESTRADET
J. BESSE
Etude de l'action d'une biguanide sur un groupe d'enfants diabétiques
Presse Méd. LXVIII pages 391-393 27 Fév 1960.
ibid. 2 LXV pages 553 1957.

A. LOUBATIERES
Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du p-aminobenzène sulfamido-isopropyl-thiodiazol (2254 RP)
C.R.Soc.Biol.CXXXVIII pages 766 et 830 1944
Thèse de Doc.Sc.Nat.Montpellier 1946
Etude physiologique et pharmacodynamiques de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants
Arch. Int. Physiol. LIV page 58 1946

L'utilisation de certaines substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré expérimental Pr. Méd. LXIII pages 1701-1703 1955.
C.R. Acad. Sc. CCXLI page 1422 1955
Soc. Pr. Thérap. 16 Nov 1955
Presse Méd. LXIII pages 1728-1730 1955
Analyse de l'action béta-cytotrope des sulfamides hypoglycémiants.
Presse Méd. LXVIII pages 1421-1424 et 1441-1444 3 et 10 Sept 1960.

A. MARBLE
W. HARDLEY
Studies with chlorpropamide in diabetic patients, Ann. New York. Acad. Sc. LXXIV page 621 1959.

R. MOREAU
R. DEUIL
A. SARRAZIN
P.M. DE TRAVERSE
Notre préliminaire sur le traitement oral du diabète par le N-(sulfonyl p méthyl benzène)-N'n butylurée ou D 860
Pr. Méd. LXIV pages 1261-1264 7 Juill 1956
Essai de classification thérapeutique du diabète. Le diabète sulfamido-sensible
Pr. Méd. LXV pages 985-987 25 Mai 1957.

I. MURRAY
M.J. RIDDELL
Chlorpropamide, a new hypoglycemic agent
Lancet II pages 553-554 13 Sept 1958.

F.S. PERKIN
Practical use of hypoglycemic agents
J.A.M.A. CLXXIII pages 36-37 7 Mai 1960.

E. PHOCAS
C. ANDRIOTAKIS
F. KAKLAMANIS
L'action thérapeutique de la chlorpropamide P 607 sur 70 malades atteints de diabète et huit personnes normales.
Presse Méd. LXVIII pages 961-962 21 Mai 1960
Soc. Méd. Athènes Fév 1959.

J. POMERANZE
G. MOURATOFF
R.J. GADEK
E.J. KING
Phenetylbiguanide, a new orally given hypoglycemic agent. Report after two years of clinical experience
J.A.M.A. CLXXI pages 252-258 19 Sept 1959.

J.A. SCHNEIDER
E.D. SALGADO
D. JAEGER
Pharmacology of chlorpropamide
Ann. New York Acad.Sc. LXXIV pages 427-442 30 Mars 1959.

S. SIGNORELLI
P. POLOSA
Expérience thérapeutique avec un nouveau dérivé sulfonylurée, le P 607, administré par voie buccale dans le diabète sucré
Minerva Med. L pages 2535-2542 18 Août 1959.

J. STERNE
L'action hypoglycémiante de la N.N diméthyl-guanyl-guanidine
Thérapie XIII 1958.

R.C. STEWART
E.U. PIAZZA
Chlorpropamide therapy of diabetes. An appraisal
New Engl. J. Med. CCLXI pages 427-430 1959.

A.M. TORNOW
M.R. ZINKE
Hypoglycemic effects of 1-(p-chlorobenzene sulfonyl)-3-n Propylurea : observations in man
P. GREENBERG
Diabetes VIII pages 1-6 Janv Fév 1959.

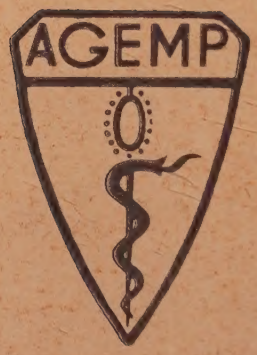
P. UHRY
M. TEXIER
Résultats statistiques sur le traitement du diabète sucré par les hypoglycémiants de synthèse
Réun. Assoc. DIab. Langue Fr. 11 Mai 1957.

K.M. WEST
P.C. JOHNSON
Comparative pharmacology of Tolbutamide, carbutamide, chlorpropamide and metahexamide in man
Metabolism VIII pages 596-605 Juill 1959.

P.L. BARCLAY
Clinical evaluation of Phenformin (DBl) in office practice
J.A.M.A. CLXXIV pages 474-480 1er Oct 1960.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - Introduction	1
II - Historique	4
III - Etude Chimique	7
IV - Etude Pharmacologique	11
V - Etude Thérapeutique	21
VI - Conclusions	29
Bibliographie	



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-90